

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 85116011.9

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 C 69/60, A 61 K 31/225,**
C 07 C 67/14

⑰ Anmeldetag: 16.12.85

⑳ Priorität: 15.01.85 CH 161/85

⑦① Anmelder: **Spelser, Peter Paul, Prof. Dr.,**
Freudenbergstrasse 101/D2, CH-8044 Zürich (CH)
Anmelder: **Joshi, Rajendra K., Dr., Badenerstrasse 795,**
CH-8048 Zürich (CH)

㉔ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 30.07.88
Patentblatt 88/31

⑦② Erfinder: **Spelser, Peter Paul, Prof. Dr.,**
Freudenbergstrasse 101/D2, CH-8044 Zürich (CH)
Erfinder: **Joshi, Rajendra K., Dr., Badenerstrasse 795,**
CH-8048 Zürich (CH)

㉔ Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE

⑦④ Vertreter: **Dipl.-Ing. Schwabe, Dr. Dr. Sandmair, Dr. Marx**
et al, Stuntzstrasse 16, D-8000 München 80 (DE)

㉔ **Fumarsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.**

⑦⑦ Die Erfindung betrifft Fumarsäurederivate der allgemeinen Formel (I bis V), Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

EP 0 188 749 A2

- 1 Die Erfindung betrifft neue Fumarsäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, die als aktives Prinzip, Fumarsäure in Form von Prodrugs enthalten.

- Pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, gewinnen meist in höher Dosierung, immer mehr an therapeutischem Wert, weil man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder heilen vermag. So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Aszittumors bei Mäusen,
- 5
- 10 vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin (Kuroda, K.M.Akao, Biochem.Pharmacol. 29, 2839-2844, 1980/Gann. 72, 777-782, 1981/Cancer Res. 36, 1900-1903, 1976) und besitzt eine antipsoriatische Wirkung (Schweckendiek W., Med. Mschr. 13, 103-104, 1959/Dubiel, W., R. Happle, Z.Haut- u. Geschl.krkh. 47, 545-550, 1972/Schäfer, G., Selecta 17, 1868-1872, 1982) sowie antimikrobielle Wirkung (C.N. Huhtanen, J. Food Sci., 48, 1574 (1983), M.N. Islam, U.S. Pat. 4 346 118 v. 24.8.1982/C.A., 97, 161317b (1982)).
- 15

- Hohe Verabreichungsdosen von Fumarsäure, ihren Salzen oder ihrer bisher bekannten Derivate wie Dihydroxyfumarsäure, Fumaramid und
- 20 Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermaler, insbesondere aber peroraler Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (Raab, W., Z. Hautkr. 59, 671-679, 1984/Holland P., R.G. White, Brit.J.Dermatol. 85, 259-263, 1971/Hagedorn M., K.W. Kalkoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch.Derm.Res. 254, 67-73, 197), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.
- 25

- Die erfindungsgemäßen neuen Fumarsäurederivate und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen enthalten ambiphile Voll- oder Halbester der Fumarsäure. Dabei kann einerseits die eine
- 30 Carboxylgruppe der Fumarsäure mit einem Lipid, meist langkettigen aliphatischen Alkoholen, wie z.B. einem Fettalkohol der mittleren Kettenlänge zwischen 6 und 24 Kohlenstoffatomen verestert sein, die andere Carboxylgruppe der Fumarsäure kann in freier Form vorliegen, oder mit niedrigen aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 8 Kohlenstoffen verestert sein. Auch kann die Fumarsäure als Monomethyl- oder

- 1 Ethylester an ein Mono- oder Diglyzerid-, Glycerol- oder Polyolmolekül gebunden sein. Diese als solche therapeutisch nicht wirksamen Prodrugs, die erst während oder nach der Resorption bzw. nach ihrer systemischen Einverleibung im Körper durch ubiquitär
5 vorkommende Enzymsysteme (Esterasen und Lipasen usw.) werden zum biologisch wirksamen Fumaratanion umgesetzt.

$(K_1(25^\circ): 9,3 \cdot 10^{-4}, pK_{a1}(18^\circ) 3,03; K_2(25^\circ): 2,9 \cdot 10^{-5}, pK_{a2}(18^\circ) 4,44)$

- Die bisher bekannten Salze und Derivate der Fumarsäure wurden aufgrund ihres verhältnismäßig stark polaren, hydrophilen Charakters
10 und während ihrer kurzen Verweildauer an lipophilen Organgrenzschichten nicht oder nur ungenügend resorbiert. Aus diesem Grunde müssen hohe Dosen eingesetzt werden, die zu vielen Nebenwirkungen (Aufstoßen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Magen- und Darmkrämpfe, Flush Syndrom) Anlaß gaben.

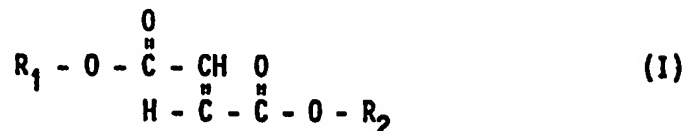
- 15 Die erfindungsgemäßen Fumarsäurederivate stellen ambiphile (amphiphile) Prodrugs dar, die grenzflächenaktive Eigenschaften besitzen, gut resorbierbar und verteilbar sind, im Organismus kontrolliert in das aktive Fumaratanion umgewandelt werden und überraschenderweise die bisher bekannten Nebenwirkungen nicht
20 aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wesentlich verträglicher, weisen die oben erwähnten Nebenwirkungen nicht mehr auf und werden aufgrund ihrer lipophilen bis ambiphilen Charakters besser resorbiert. Durch die erfindungsgemäßen neuen Prodrug-Systeme werden dem Gesamtmolekül lipophile und hydrophile Eigenschaften
25 zugleich erteilt, wodurch eine bessere Membran- oder Grenzschichtpassage ermöglicht wird. Durch Variation der Substituenten kann die Ambiphilie (HLB, Verteilungskoeffizient) des Gesamtmoleküls besser auf eine optimale Membranpassage des jeweils angesteuerten Zielorgans eingestellt werden.

- 30 Die erfindungsgemäße Verwendung apolarer und schwach polarer Substituenten gewährleistet nicht nur eine optimale Resorption und

- 1 Verteilung, sondern auch eine kontrollierte und steuerbare
Freisetzung des Fumaratanions durch Esterhydrolyse mit Hilfe
körpereigener Enzymsysteme, ohne daß bei ihrem Abbau Bruchstück-
moleküle oder Metaboliten mit physiologisch unerwünschten Eigen-
5 schaften entstehen.
- Bei den erfindungsgemäßen Fumarsäurederivaten ist die Fumarsäure ganz
oder partiell an Lipide (Fettalkohole, Phosphatide, Glycerol, Mono-
und Diglyceride) gebunden. Durch Wahl des Lipidanteils kann die
Lipophilie bis Ambiphilie des Gesamtmoleküls gesteuert werden.
- 10 Beispiele geeigneter Lipide sind solche, die eine gesättigte oder
ungesättigte aliphatische Kette zwischen 6 bis 24 Kohlenstoffatomen
besitzen, wie z.B. Valerylalkohol, Caprylalkohol, Laurylalkohol,
Palmitylalkohol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Oleylalkohol,
Linoleylalkohol, Ricinoylalkohol, Melissylalkohol, Cerotylalkohol
15 sowie Phosphatidylalkohol, Lysolecithin usw.

Die vorliegende Erfindung betrifft:

Fumarsäurederivate der allgemeinen Formel (I)

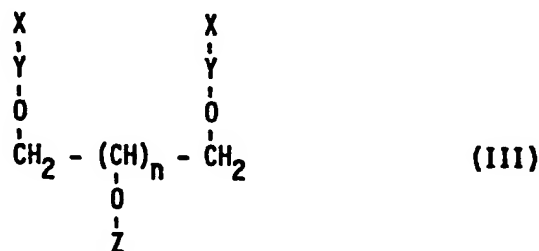
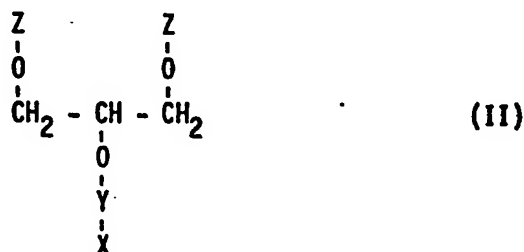


in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1 - \text{C}_8$ -Alkylgruppe oder ein metallisches Kation wie zum Beispiel Na, Ca, Zn und

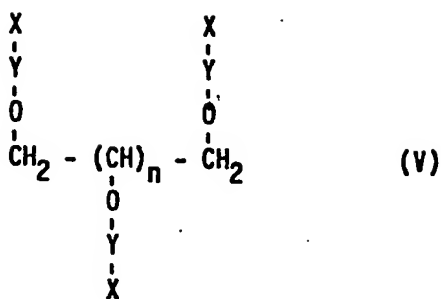
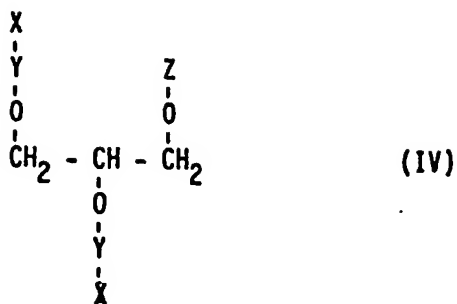
R_2 eine gesättigte oder ungesättigte aliphatische $\text{C}_6 - \text{C}_{24}$ -Alkylgruppe, eine Psoralen-9-yl, Retinyl, α -Tocopheryl (Vit. E), Calciferyl, Corticosteroid-21-yl oder Monosaccharid-6-yl (z. B. Glucose-6-yl) bedeuten,

Fumarsäurederivate der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) oder (V), basierend auf einem Glycerol-, Alkandiol oder Polyolmolekül der allgemeinen Formeln

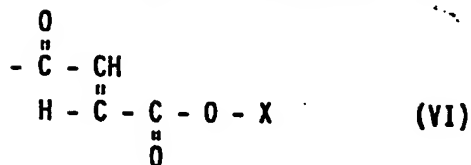


- 5 -
- 14 -

C 188749

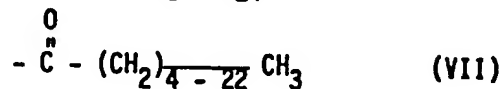


In denen n die Zahl 1 bis 3, Y die Fumaresterguppe der Formel (VI)

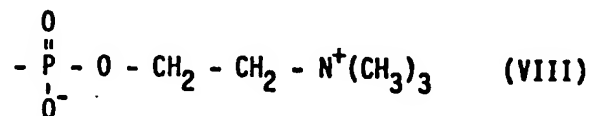


X ein Wasserstoffatom, eine CH_3 -, C_2H_5 -Gruppe oder ein metallisches Kation,

Z eine gesättigte oder ungesättigte C_6 - C_{24} -Acylgruppe der Formel (VII)



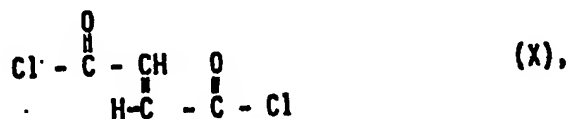
eine Gruppierung der Formel (VIII)



oder ein Wasserstoffatom und OZ ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_8 - Alkylgruppe bedeuten und

$$H - \left[- O - \underset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - \text{CH} = \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} - O - \underset{\text{R}_4}{\text{CH}} - \underset{\text{R}_3}{\text{CH}} - \right]_n - OH \quad (\text{IX}),$$

Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten gemäß Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a ß m a n eine Verbindung der allgemeinen Formel (X)



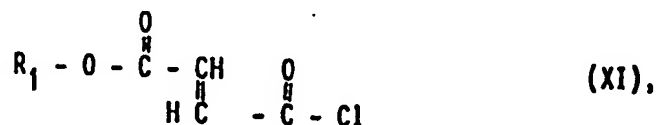
- a) mit 2 Mol Alkylalkohol (R_2OH) zum Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolisiert, oder
- b) mit 1 Mol eines entsprechenden Alkylalkohols (R_2OH) kondensiert und das erhaltene Monosäurechlorid zur Säure hydrolisiert oder
- c) Fumarsäure direkt mit 2 Mol Alkylalkohol (R_2OH) gemäß Anspruch 1 zu einem Diester kondensiert und anschließend kon-

trilliert zum Monoester hydrolisiert, oder

- d) Maleinsäure oder Maleinsäureanhydrid direkt mit 1 - 2 Mol des entsprechenden Alkylalkohols (R_2OH) nach Anspruch 1 zu einem Mono- oder Diester kondensiert und anschließend katalytisch zum entsprechenden Fumarsäurederivat isomerisiert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner:

Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten gemäß Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)

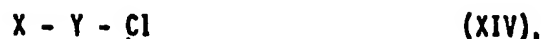


in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einem Mol eines entsprechenden Alkylalkohols (R_2OH) unter Bildung eines Esters der Gruppierung R_2 gemäß Anspruch 1 kondensiert und

Verfahren zur Herstellung von Fumarsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel (II), (III), (IV) und (V) nach Anspruch 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



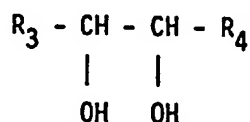
mit einem Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formeln (XIII) oder (XIV)



in denen Z, X und Y die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben, zur Umsetzung bringt, die erhaltenen Carbonyl-Verbindungen zu den entsprechenden Hydroxy-Verbindungen reduziert und gegebenenfalls mit Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel (XIV) oder (XIII) zur Umsetzung bringt.

Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (V), dadurch gekennzeichnet, daß man Glycerin, Alkandiol oder Polyol mit einem Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel (XIII) und (XIV) zur Umsetzung bringt, wobei X, Y und Z die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben.

Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten der allgemeinen Formel (IX) nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Mol Fumarsäure mit einem Mol einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



zu einem Polyester kondensiert, wobei R_3 und R_4 die in Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen hat.

Gegenstand der Erfindung sind auch:

Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Fumarsäurederivate der allgemeinen Formel (I) für die perorale Verabreichung in Form von

Kapseln, Granulaten und Tabletten für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln, für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikro-Dispersionen, O/W-Emulsionen oder ölige Lösungen für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere, sowie für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln, und

pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Fumarsäurederivate der allgemeinen Formeln (II) bis (V) und (IX) für die perorale Verabreichung in Form von Kapseln, Granulaten und Tabletten für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln, für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikro-Dispersionen, O/W-Emulsionen oder ölige Lösungen für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere, sowie für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

1 Beispiel 1

Herstellung von Cetylethylfumarat (Voll ester)

60,61 g (0,25 Mol)/1-Hexadecanol (MG 242,45) werden in 300 ml ethanolfreiem Chloroform und 25 ml absolutem Pyridin (0,31 Mol) gelöst und durch tropfenweise Zugabe eine Lösung von 44,7 g Fumarsäuremonoethylesterchlorid (0,275 Mol., MG 162, 45) in 100 ml gereinigtem Chloroform auf konstant 35°C gehalten. Nach beendeter Umsetzung wird das violette Reaktionsgemisch mit 800 ml Petroläther verdünnt und durch Waschen mit je 100 ml Wasser, 2 mal 1/N Salzsäure, Wasser, 5 % Na_2CO_3 und Wasser gereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt (RV). Der feste Rückstand wurde aus Petroläther oder 94 % Ethanol mehrmals umkristallisiert, wobei insgesamt 70 g Produkt entspr. 79 % der theoretischen Ausbeute erhalten wurden ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4$, MG 368,56) Smp. 32°C.

15 Analyse

Für die Bruttoformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_4$
Berechnet: C 71.7, H 10.9, O 17.4
gefunden: C 71.7, H 10.9, O 17.5

Beispiel 2

20 Herstellung von Ethyl-octadecyl-fumarat (Voll ester)

Es wurden 135 g (0,5 Mol) 1-Octadecanol und 65 ml (0,55 Mol) Chinolin unter Rühren bei 40°C in 500 ml ethanolfreiem Chloroform gelöst. Der klaren Lösung wurden während 1 Stunde 89,4 g (0,55 Mol) Fumarsäuremonoethylesterchlorid zugetropft und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wurde mit 500 ml Petroläther verdünnt und 2 mal mit 0,5 N Salzsäure, Wasser, 5 % Kaliumcarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem

- 1 Druck eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus 95 % Aethanol umkristallisiert. Ausbeute: 139 g Produkt mit einem Schmelzpunkt von 42°C.

Analyse

Für die Bruttoformel: $C_{24}H_{44}O_4$

- 5 Berechnet: C 72.7, H 11.2, O 16.1

gefunden: C 73.0, H 11.4, O 16.2

Beispiel 3

Herstellung von Octyl-hydrogenfumarat (Halbester)

-
- Eine Lösung von 72,78 g abs. Pyridin (0,92 Mol, MG 79,1), 119,81 g
- 10 Octanol (0,92 Mol, MG 130,23) in 120 ml ethanolfreiem Chloroform wird mit 70,6 g Fumarsäuredichlorid (0,46 Mol, MG 152,97) unterkühlt, bei Raumtemperatur zum Dioctylester umgesetzt, mit Petroläther auf 750 ml verdünnt und durch Waschen mit 0,1 N HCl, Wasser, 5 % Na_2CO_3 -Lösung und Wasser gereinigt, getrocknet, filtriert und das
- 15 Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde bei 0,35 Torr und 175° durch Destillation gereinigt. Die Hydrolyse zum Monoctylester erfolgt am Rückfluß in einer Kaliumhydroxidlösung im 60%igen Ethanol während 2 Stunden. Nach Zugabe von Wasser wird mit Petroläther gereinigt, die wässrige Phase mit verd. Salzsäurelösung
- 20 auf pH 4 eingestellt und 3 mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden getrocknet, filtriert, eingedampft und aus Petroläther auskristallisiert. (Smp 67°). Eine 0,1%ige Lösung in Miglyol 810 gelöst, ergibt mit der Ringmethode gegen Wasser eine Grenzflächenspannung von 6,1 mN^{-1} .

25 Analyse

Für die Bruttoformel: $C_{12}H_{20}O_4$

berechnet: C 63.1, H 8.8, O 28.0

gefunden: C 62.9, H 8.8, O 28.1

1 Beispiel 4

Herstellung von Dodecyl-hydrogenfumarat (Halbester)

122,3 g (0,8 Mol) Fumarsäuredichlorid in 100 ml Benzol p.a. wurden auf 65°C erwärmt. Zu der erwärmten Lösung wurde langsam während 3 Stunden 149 g (0,8 Mol) Dodecanol, gelöst in 300 ml Benzol p.a., zuge-
5 getropft und bei 80°C weitere 10 Stunden gerührt. Unter vermindertem Druck wurden das Lösungsmittel und das verbliebene Fumarsäuredichlorid entfernt. Der Rückstand wurde zur Säurechloridhydrolyse mit einer Azeton-Wasser-Mischung versetzt. Der weisse Niederschlag wurde ab-
10 filtriert, mit Wasser gründlich gewaschen, getrocknet und aus Petrol-
aether oder 80 % Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 120 g Produkt mit einem Schmelzpunkt von 78.4°C.

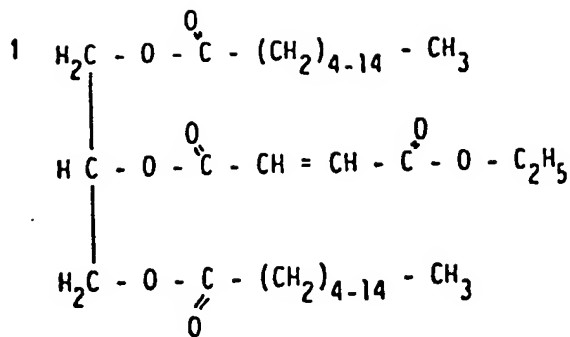
Beispiel 5

Herstellung von 1,3-Dipalmitoyl-2-glycerol-ethfumarat

Ausgehend von abs. Dihydroxyaceton wird in wasserfreiem Gemisch von
15 Chloroform und Pyridin mit Palmitinsäure bzw. Capronsäurechlorid zum entspr. 1,3-Dihydroxypropan-2-on-1,3-dipalmitat bzw. 1,3-Dicapronat umgesetzt. Anschließend wird mit Natriumborhydrid (NaBH_4) auf bekannte Weise zum entsprechenden Propanolderivat reduziert, welches in einem Gemisch von abs. Pyridin und ethanolfreiem Chloroform mit Fu-
20 marsäuremonoethylesterchlorid unter Kühlen zum langkettigen Palmityl- oder kurzkettigen Capron-Prodrug umgesetzt wird, wobei 27°C nicht überschritten werden dürfen. Die anschließende Reinigung und Isolierung erfolgte beim 1,2,3-Trihydroxypropan-1,3-dicapronat-2-ethfumarat durch Vakuumdestillation bei 150°C und 0,05 mm Hg, beim 1,2,3-Tri-
25 hydroxypropan-1,3-dipalmitat-2-ethfumarat durch Umkristallisieren aus n Hexan und Aceton (Smp 50,6°C).

13

0188749



Analyse

- 5 Für die Bruttoformel: $\text{C}_{41}\text{H}_{74}\text{O}_8$
 berechnet: C 70.9, H 10.7, O 18.4
 gefunden: C 71.0, H 10.7, O 18.6

Beispiel 6

Herstellung von Glycerol-1,3-di-ethfumarat oder 1,3-Bis-ethfumaroyl-
 10 glycerol

a) 1,3-Dihydroxypropan-2-on-1,3-di-ethfumarat

- Es wurden 22,5 g (0,25 Mol) getrocknetes Dihydroxyaceton in 750 ml
 ethanolfreiem Chloroform bei Raumtemperatur, unter N_2 -Atmosphäre
 gerührt. Der Suspension wurden zuerst 83,9 g (0,52 Mol) Fumarsäure-
 15 monoaethylesterchlorid und dann 48,33 ml (0,52 Mol) Pyridin p.a. zu-
 getropft. Die Lösung wurde über Nacht weitergerührt. 2 mal mit Was-
 ser ausgeschüttelt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rück-
 stand wurde mit Wasser und Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknung
 mit wasserfreiem Natriumsulfat, wurde der Essigester am Rotations-
 20 dampfer entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es
 wurden 44 g gelbe Kristalle von 1,3-Dihydroxypropan-2-on-1,3-di-
 ethfumarat mit einem Schmelzpunkt von $81,4^\circ\text{C}$ erhalten.

1 Analyse

Für die Bruttoformel: $C_{15}H_{18}O_9$
 berechnet: C 52.6, H 5.3, O 42.1
 gefunden: C 52.6, H 5.4, O 42.1

- 5 b) Es wurden 38 g (0,11 Mol) 1,3-Dihydroxypropan-2-on-1,3-dieth-
 fumarat in einer Mischung von 850 ml Tetrahydrofuran und 170 ml Ben-
 zol gelöst. Die Lösung wurde auf 5°C gekühlt und unter Rühren 51 ml
 Wasser zugetropft. Zu dieser wurde portionenweise 6,2 g (0,16 Mol)
 Natriumborhydrid zugegeben und weiter eine Stunde gerührt. Über-
 10 schüssiges $NaBH_4$ wurde mit 6 bis 7 ml Eisessig zerstört und die
 Lösung über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde mit 500 ml Chloro-
 form verdünnt und mit Wasser, 1 % Natriumcarbonatlösung und Wasser
 ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem
 15 vakuum gehalten. Ausbeute: 28 g klares Öl.

Analyse

Für die Bruttoformel $C_{15}H_{20}O_9$
 berechnet: C 52.3, H 5.9, O 41.8
 gefunden: C 52.1, H 6.2, O 41.7

20 Beispiel 7

Herstellung von Glycerol-1,2,3-triethfumarat bzw. 1,2,3-Tris-
 (aethfymaroyl)glycerol

- 8,77 ml (11 g; 0,12 Mol) wasserfreies Glycerin wurden in einer Mi-
 schung von 47,2 ml (0,4 Mol) Chinolin und 500 ml aethanolfreiem Chlo-
 25 roform gelöst. Dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur 64,98 g (0,4
 Mol) Fumarsäuremonoäthylesterchlorid zugetropft und 2 Stunden am
 Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde mit 800 ml Petroläther
 verdünnt und mit 0,5 N Schwefelsäure, Wasser, 5 % Kaliumcarbonatlö-
 sung und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet, 1 Stun-
 de mit 4 g Aktivkohle behandelt, über Cellit^R abgenutscht und

- 1 unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde 12 Stunden unter Hochvakuum gehalten. Ausbeute 27 g klares Öl.

Analyse

Für die Bruttoformel: $C_{21}H_{26}O_{12}$

- 5 berechnet: C 53.6, H 5.6, O 40.8
- gefunden: C 53.5, H 5.7, O 40.6

Beispiel 8

Herstellung von Poly-1,2-propandiol-fumarat (Polyester)

- 116,0 g (1 Mol) Fumarsäure werden in einer Mischung von 99,0 g (1,3
- 10 Mol) Propylenglycol, 1,0 g Hydrochinon und 5 ml Methansulfonsäure suspendiert. Diese Mischung wird bei einer inneren Temperatur von 110°C und unter Stickstoffatmosphäre erhitzt; dann werden 300 ml Toluol zugegeben. Die Lösung wird 48 Stunden am Rückfluß gekocht und das abgeschiedene Wasser azeotropisch abdestilliert. Insgesamt werden
- 15 35 ml Wasser aufgefangen. Das Toluol wird unter vermindertem Druck eingedampft und der ölige Rückstand durch Waschen mit siedendem Wasser, 0,2 N NaOH und Wasser gereinigt und anschließend während 48 Stunden unter Hochvakuum über P_2O_5 getrocknet.
- Ausbeute: 120 g Polyester in harziger Form.

20 Beispiel 9

Herstellung von Kapseln enthaltend 150 mg Cetyl-ethylfumarat und 80 mg Fumarsäure-monoethylester Calciumsalz

- 15,0 kg Cetyl-ethyl-Fumarat und 8,0 kg Fumarsäure-monoethyl-
- ester Ca-Salz werden in einem Gemisch von 21 kg Lactose, 0,5 kg Ma-
- 25 gnesiumstearat, 1,0 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil ^R) mit

- 1 einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon K30^R) feucht granuliert (Sieb 800) und getrocknet. Dann wird 0,5 kg FST-Komplex als äußere Phase zugemischt und je 460 mg des gut fließenden Granulates in Hartgelatine kapseln der Größe Nr. 00 gefüllt. Die Granulateigenschaften wie Korngröße (mittels Siebanalyse bestimmt), Fließeigenschaften, Schüttdichte, Stampfvolumen und relative Verdichtung sowie die Dosierungsgenauigkeit und Gleichförmigkeit der Füllmasse in den Kapseln entsprechen dabei den Anforderungen der Arzneibücher.

10 Beispiel 10

Herstellung von Tabletten enthaltend 165 mg Stearyl-ethylfumarat und 80 mg Fumarsäure-monoethylester Calciumsalz

- 16,5 kg Ethyl-stearyl-fumarat sowie 8,0 kg Fumarsäure-monoethylester-Ca-Salz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 5,4 kg mikrokristalline Zellulose (Avicel^R), 11,0 kg Tablettierhilfsstoff T (Merck) bestehend aus 37,5 % Cellulose, 6,25 % Natrium-Carboxymethylcellulose, 18,75 % kolloidaler Kieselsäure (Aerosil 200), 6,25 % Magnesiumstearat und 31,25 % Stärke sowie 5,0 kg Calciumhydrogenphosphatdihydrat (CaHPO₄, Emcompress^R), 3,3 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon CL^R). Das gesamte Pulvergemisch wird mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K 30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,7 kg eines sog. FST-Komplexes enthaltend 80 % Talk, 10 % kolloidale Kieselsäure und 10 % Magnesiumstearat.
- Es wird anschließend auf übliche Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser mit Kreuzkerbe gepreßt.
- 30 Anstelle dieser klassischen Tablettiermethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkt-

- 1 tablettierung, sowie feste Dispersionen der Prodrugs nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Beispiel 11

- 5 Herstellung von Tabletten enthaltend 237 mg Dodecyl-hydrogenfumarat und 80 mg Fumarsäure-monoethylester Calcium Salz

23,7 kg Dodecyl-hydrogenfumarat und 8,0 kg Fumarsäure-monoethylester Calcium Salz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Hierauf wird in einem innigen Gemisch von 6,0 kg mikrokristalliner Zellulose (Avicel^R). 11,5 kg Tablttierhilfs-

- 10 stoff I (Merck, siehe Beispiel 10), 5,0 kg Calciumhydrogenphosphat-dihydrat (Emcompress^R), 3,6 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K 30) das Wirkstoffgemisch homogen untermischt, durch ein Sieb 200 geschlagen und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K 30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgra-
- 15 nulat aufgearbeitet, dem 0,7 kg eines sog. FST-Komplexes als äußere Phase beigemischt werden. Es wird zu Tabletten von 585 mg Gewicht und 12 mm Durchmesser mit Kreuzkerbe komprimiert. Neben den Bindemittelmethoden können ebenfalls andere Tablettiermethoden gemäß Beispiel 10 Verwendung finden.

Beispiel 12

- 20 Herstellung einer O/W Emulsionssalbe, enthaltend 2 % 1,3-Dipalmitoyl-2-Glycerolethfumarat (Vollester)

Zur Herstellung einer gut spreitbaren, kühlenden und abwaschbaren O/W Emulsionssalbe werden 2,0 kg 1,3-Dipalmitoyl-2-Glycerol-ethfumarat in einer Schmelze eines Gemisches enthaltend 4,3 kg Cetylan und 25,5 kg hydriertem Arachidoel (Ph.Helv.VI) bei 70°C inkorporiert. Andererseits wird eine Lösung von 2,0 kg Allantoin (5-Ureidohydantoin) in

- 1 einem Gemisch von 8,6 kg Propylenglykol, 10,0 kg 1(+) Milchsäure und 47,6 kg Wasser bei 70°C gelöst.
Die wässrige Lösung wird der öligen Schmelze portionsweise inkorporiert, das Ganze emulgiert und kalt gerührt. Kurz vor dem Erstarren
- 5 wird bei ca. 30°C homogenisiert und die O/W-Salbe anschließend in entsprechende Tuben abgefüllt.

Beispiel 13

Herstellung eines Hydrogels mit 3,9 % Octyl-hydrogenfumarat (Halb-ester)

- 10 7,8 kg Monoctyl-fumarat wird mit einem Gemisch von 20,0 kg Kokos-fettsäure-Diethanolamid (Comperlan KD ^R), 50,0 kg Natriumlauryl-ethersulfat Texapon N 25 ^R). 4,0 kg Harnstoff verrieben und in das innige Gemisch portionenweise insgesamt 100,0 kg Wasser von 40°C eingearbeitet.
- 15 Anschließend wird mit wässriger offizineller Pufferlösung von pH 5,5 der Ph.H.VI. bestehend aus NaOH-Essigsäure auf ein pH von 4,4 eingestellt und mit Wasser auf insgesamt 200,0 kg Masse verdünnt. Das auf Zimmertemperatur gekühlte, leicht gelbliche aber klare, durchsichtige Hydrogel wird in Tuben zu je 10 g abgefüllt. Dieses Hydrogel eignet
- 20 sich sowohl als antipsoriatisches Douchegele wie als Haarshampoo.

Beispiel 14

Herstellung einer Pinsellösung mit 6,3 % Dioctylfumarat (Vollester) für keratinöse Körperstellen (Finger- und Zehennägel, sowie Haarbasis)

- 25 In 90,0 kg eines Lösungsmittelgemisches von 40 Vol% Essigester und 60 Vol% Methylethylketon werden 6,3 kg Dioctyl-fumarat sowie 3,3 kg

- 1 Polyacrylharz (Eudragit E 100^R) als Filmbildner und 0,4 kg Di-butylphthalat als Weichmacher gelöst.
Diese Pinsellösung eignet sich als Psoriatikum für keratinöse Hautstellen, wie Haar, Finger- und Zehennägel. Sie ist hinsichtlich Klebrigkeit, Abrieb, Abwaschbarkeit, Trocknungseigenschaften, Viskosität, Spreitung und Haftfähigkeit optimiert.

Die nachfolgend aufgeführten Verbindungen können gemäß den jeweils angegebenen und vorstehend ausführlich beschriebenen Beispielen erhalten werden.

- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß den Beispielen 1 bis 4:

Propyl-hydrogenfumarat, Hexyl-hydrogenfumarat, Octyl-hydrogenfumarat, Dodecyl-hydrogenfumarat, Hexadecyl-hydrogenfumarat, Octadecyl-hydrogenfumarat, Eicosyl-hydrogenfumarat, Corticosteroid-21-yl-hydrogenfumarat, Retinyl-hydrogenfumarat, Glucose-6-yl-hydrogenfumarat,

- 15 Ethyldodecylfumarat, Ethylhexadecylfumarat, Methyloctadecylfumarat, Ethyloctylfumarat, Ethylglucose-6-yl-fumarat.

Verbindungen der allgemeinen Formel (II) gemäß den Beispielen 5 und 6:

- 1,3-Dipalmitoyl-2-glycerol-ethfumarat, 1,3-Dipalmitoyl-2-glycerol-hydrogenfumarat, 1,3-Dihexanoyl-2-glycerol-ethfumarat, 1,3-Dioctadecanoyl-2-glycerol-hydrogenfumarat.

Verbindungen der allgemeinen Formel (III) gemäß den Beispielen 1, 2, 5 und 6:

- Glycerol-1,3-diethfumarat, 2-Palmitoyl-glycerol-1,3-diethfumarat, 2-Palmitoyl-glycerol-1,3-bis(hydrogenfumarat), 1,3-Propandiol-1,3-diethfumarat, 1,3-Propandiol-1,3-bis(hydrogenfumarat), 2-Hexanoyl-glycerol-1,3-diethfumarat, 2-Hexanoyl-glycerol-1,3-bis(hydrogenfumarat), 1,4-Butandiol-1,4-diethfumarat, 1,4-Butandiol-1,4-bis(hydrogenfumarat).

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) gemäß den Beispielen 5 und 6:

3-Palmitoyl-glycerol-1,2-diethfumarat, 3-Hexanoyl-glycerol-1,2-bis(hydrogenfumarat), 2,3-Diethfumaroyl-glycerol-1-phosphorylcholin,
5 1,2-Propandiol-1,2-diethfumarat, 1,2-Propandiol-1,2-bis(hydrogenfumarat), 1,2 Butandiol-1,2-diethfumarat.

Verbindungen der allgemeinen Formel (V) gemäß Beispiel 7:

Glycerol-1,2,3-triethfumarat, Glycerol-1,2,3-bis(hydrogenfumarat),
Erythritol-1,2,3,4-tetrakis(hydrogenfumarat), Erythritol-1,4-bis(hy-
10 drogenfumarat), 2,2-bis[(ethfumaroyloxy)methyl]-1,3-propandiol
diethfumarat.

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) gemäß Beispiel 8:

Poly-1,2-propandioolfumarat, Poly-2,3-butandioolfumarat,
Poly-1,2-butandioolfumarat.

- 15 Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Verbindungen sind: Monododecylfumarat, Monohexadecylfumarat, Monooctylfumarat und Ethylhexadecylfumarat.

Folgende Angaben sollen dazu dienen, dem Fachmann die Formulierung der erfindungsgemäßen Präparate beispielhaft zu zeigen:

Dosierungsangaben: (bei Psoriasis)

5

peroral: je nach Indikation ca. 600 bis 850 mg täglich, bezogen auf freie Fumarsäure

topisch: (Salben und Crèmes, Hydrogele)

10

Applikation je nach Indikation 2 bis 4 mal täglich auftragen

Hilfsstoffe:

15 Zusammenstellung der üblicherweise zur Verformung verwendeten Hilfsstoffe:

Peroral: (Tabletten bzw. Hartgelatine kapseln)

20

Laktose, mikrokristalline Zellulose (Avicel) Na-Carboxymethylcellulose, koll. Kieselsäure (Aerosil) Mg.stearat, versch. Stärkesorten, CaHPO_4 , Polyvinylpyrrolidon (PVP)

Parenteral: die üblichen Elektrolyte, Tween 20 bis Tween 80, Span 20 bis Span 80, N-Laurylsulfat, PVP (Kollidon) niedrig

25

viskose synthetische Öle wie Isopropylpalmitat, -myristat, Aethyloleat, etc. Pluronic F 68, Wasser

Topisch: neben den unter Parenteralia aufgeführten Hilfsstoffen zusätzlich 5-Ureidohydantoin, hydr. Arachidöl, Cetylan,

30

Propylenglykol, Glycerin, Milchsäure, Comperlan KD, Texapon N 25

für Haare, Finger- und Zehennägel: Essigester, Methylethylketon, Eudragit E 100 (Filmbilner) Dibutylphthalat (Weichmacher)

35

0.188749

22
- 28 -

Indikationen: Psoriasis (Schuppenflechte) alle Formen;
antimikrobielles Therapeuticum

Beispiele für erfindungsgemäße Formulierungen:

5

Formulierungen

1. Ethylhexadecylfumarat Kapseln

Ethylhexadecylfumarat 150 mg

Monoethylfumarat Ca-Salz 80 mg

2. Monododecylfumarat Tabletten

Dodecylhydrogenfumarat 294 mg

3. Monohexadecylfumarat Tabletten

Monohexadecylfumarat 352 mg

4. Monooctylfumarat-Filmtabletten

Monooctylfumarat 284 mg

Monoethylfumarat-Zn-Salz 3 mg

Monoethylfumarat-Mg-Salz 5 mg

Im folgenden wird die Behandlung dreier Patienten und ihr Ergebnis beschrieben:

LR* - männlich - 1931

5

- 172 cm
- 82,5 kg
- Krankheit Psoriasis
- anfangs Fumaderm mite** Tabletten

10

- Dosis: 3 x 1 Tabl. täglich
- Dauer: 2 Wochen
- Flush; Magen-Darm-Beschwerden
- Produg: Ethylhexadecylfumarat Kapsel
- Dosis: 3 x 1 Kapsel täglich

15

- Dauer: 3 Monate
- kein Flush; Verträglichkeit gut
- nach 4 Wochen 75 % Psoriasis geheilt
- Laborkontrolle normal

20 AF* - weiblich - 1967

- 152 cm
- 61 kg
- Krankheit Psoriasis

25

- anfangs Fumaderm mite** Tabletten
- Dosis: 2 x 1 Tabl. täglich
- Dauer: 3 Monate
- Flush; Magen-Darm-Beschwerden
- Produg: Monohexadecylfumarat Tabletten

30

- Dosis: 3 x 1 Tabl. täglich
- Dauer: 4 Monate
- kein Flush; Verträglichkeit gut
- 50 % Psoriasis geheilt
- Laborkontrolle normal

35

- 24
- 30 -

NK* - weiblich - 1934

- 160 cm
- 70 kg
- 5 - Krankheit Psoriasis
 - anfangs Fumaderm mite[®] Tabletten
 - Dosis: 2 x 1 Tabl. täglich
 - Dauer: 6 Monate
 - Flush; Magern-Darm-Beschwerden
- 10 - Produg: Monododecylfumarat Tabletten
 - Dosis; 3 x 2 Tabl. täglich
 - Dauer: 4 Monate
 - kein Flush; Verträglichkeit gut
 - 50 % Psoriasis geheilt
- 15 - Laborkontrolle normal

* Alle drei Patienten waren für länger als 7 Jahre an Psoriasis erkrankt, und vor der Fumarsäuretherapie wurden sie ohne Erfolg mit Corticosteroid topisch behandelt.

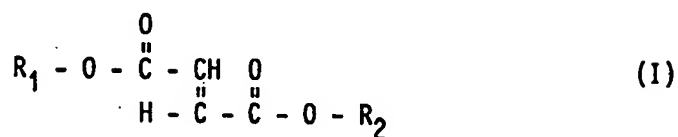
20

Wegen der Magen-Darm-Beschwerden wurde nur Fumaderm mite (schwächere Dosis) versucht

Laborkontrolle: Kreatininspiegel; Blutbild; Transaminase und Urin-
25 status.

Patentansprüche

1. Fumarsäurederivate der allgemeinen Formel (I)

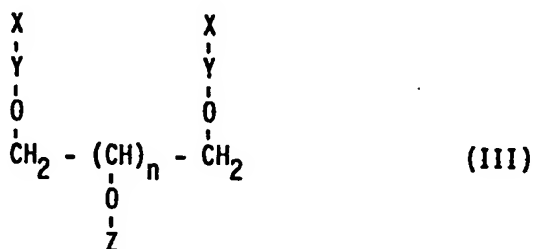
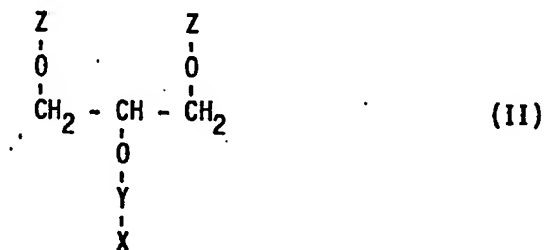


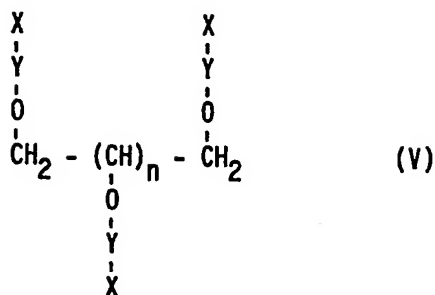
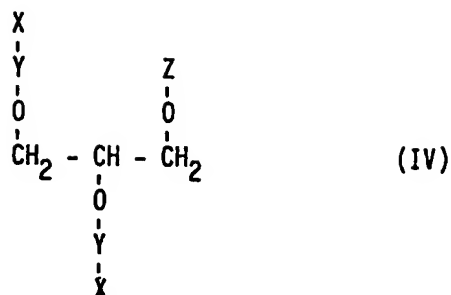
in der

R_1 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1 - \text{C}_8$ -Alkylgruppe oder ein metallisches Kation wie zum Beispiel Na, Ca, Zn und

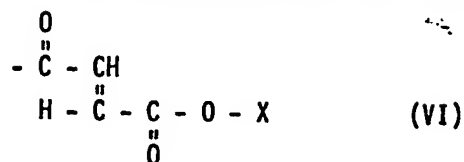
R_2 eine gesättigte oder ungesättigte aliphatische $\text{C}_6 - \text{C}_{24}$ -Alkylgruppe, eine Psoralen-9-yl, Retinyl, α -Tocopheryl (Vit. E), Calciferyl, Corticosteroid-21-yl oder Monosaccharid- ω -yl (z. B. Glucose-6-yl) bedeuten.

2. Fumarsäurederivate der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) oder (V), basierend auf einem Glycerol-, Alkandiol oder Polyolmolekül der allgemeinen Formeln



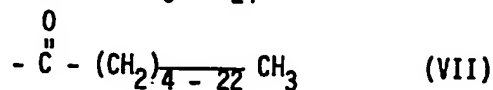


In denen n die Zahl 1 bis 3, Y die Fumaresterguppe der Formel (VI)

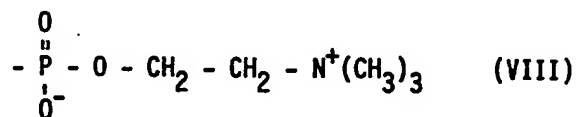


X ein Wasserstoffatom, eine CH_3 -, C_2H_5 -Gruppe oder ein metallisches Kation,

Z eine gesättigte oder ungesättigte C_6 - C_{24} -Acylgruppe der Formel (VII)

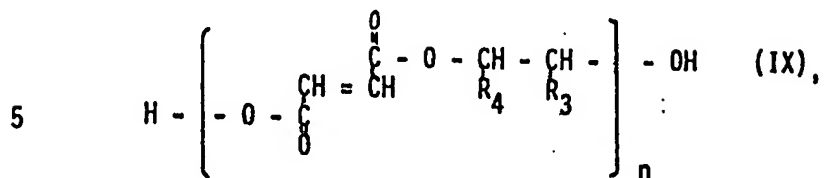


eine Gruppierung der Formel (VIII)



oder ein Wasserstoffatom und OZ ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_8 - Alkylgruppe bedeuten.

3. Fumarsäurederivate der allgemeinen Formel (IX)



in der

10

n die Zahl 30 bis 260,

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe,

15

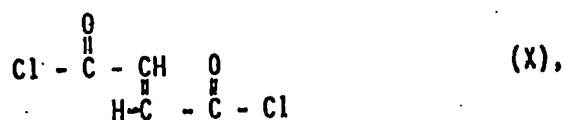
R_4 eine der Gruppen R_3 und n die Zahl der Molekylwiederholungen bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten gemäß An-

spruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man

20

eine Verbindung der allgemeinen Formel (X)



25

a) mit 2 Mol Alkylalkohol (R_2OH) zum Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolisiert, oder

30

b) mit 1 Mol eines entsprechenden Alkylalkohols (R_2OH) kondensiert und das erhaltene Monosäurechlorid zur Säure hydrolisiert oder

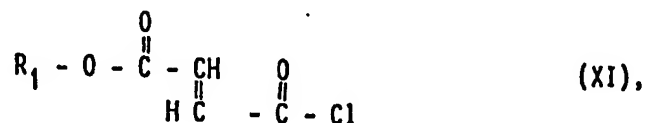
c) Fumarsäure direkt mit 2 Mol Alkylalkohol (R_2OH) gemäß Anspruch 1 zu einem Diester kondensiert und anschließend kon-

35

trolliert zum Monoester hydrolisiert, oder

- d) Maleinsäure oder Maleinsäureanhydrid direkt mit 1 - 2 Mol des entsprechenden Alkylalkohols (R_2OH) nach Anspruch 1 zu einem Mono- oder Diester kondensiert und anschließend katalytisch zum entsprechenden Fumarsäurederivat isomerisiert.

5. Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten gemäß Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einem Mol eines entsprechenden Alkylalkohols (R_2OH) unter Bildung eines Esters der Gruppierung R_2 gemäß Anspruch 1 kondensiert.

6. Verfahren zur Herstellung von Fumarsäure-Verbindungen der allgemeinen Formel (II), (III), (IV) und (V) nach Anspruch 2, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XII)



mit einem Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formeln (XIII) oder (XIV)

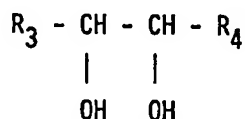


5

10 in denen Z, X und Y die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben, zur Umsetzung bringt, die erhaltenen Carbonyl-Verbindungen zu den entsprechenden Hydroxy-Verbindungen reduziert und gegebenenfalls mit Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel (XIV) oder (XIII) zur Umsetzung bringt.

15 7. Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (V), dadurch gekennzeichnet, daß man Glycerin, Alkandiol oder Polyol mit einem Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel (XIII) und (XIV) zur Umsetzung bringt, wobei X, Y und Z die in Anspruch 2
20 angegebenen Bedeutungen haben.

8. Verfahren zur Herstellung von Fumarsäurederivaten der allgemeinen Formel (IX) nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Mol Fumarsäure mit einem Mol einer
25 Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



30

zu einem Polyester kondensiert; wobei R_3 und R_4 die in Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen hat.

9. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Fumarsäurederivate der
35 allgemeinen Formel (I) für die perorale Verabreichung in Form von

Kapseln, Granulaten und Tabletten für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln, für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikro-Dispersionen, O/W-Emulsionen oder ölige Lösungen für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere, sowie für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

10. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend Fumarsäurederivate der allgemeinen Formeln (II) bis (V) und (IX) für die perorale Verabreichung in Form von Kapseln, Granulaten und Tabletten für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln, für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikro-Dispersionen, O/W-Emulsionen oder ölige Lösungen für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere, sowie für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

ABSTRACT FOR EP 0188749 A2

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2008 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0003749902

WPI ACC NO: 1986-198218/

XRAM Acc No: C1986-085267

**New fumarate ester derivs. hydrolysable in vivo - and readily resorbed
useful as prodrugs for treating e.g. psoriasis**

Patent Assignee: JOSHI R K (JOSH-I); SPEISER P P (SPEI-I)

Inventor: JOSHI R K; SPEISER P P

11 patents, 13 countries

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
EP 188749	A	19860730	EP 1985116011	A	19851216	198631 B
CH 664150	A	19880215	CH 1985161	A	19850115	198811 E
US 4851439	A	19890725	US 1985814668	A	19851230	198937 E
EP 188749	B	19910306	EP 1985116011	A	19851216	199110 E
DE 3582052	G	19910411				199116 E
US 5149695	A	19920922	US 1985814668	A	19851230	199241 E
			US 1989322654	A	19890313	
CA 1310959	C	19921201	CA 499615	A	19860115	199302 E
IL 77537	A	19930114	IL 77537	A	19860107	199305 E
IL 98128	A	19930513	IL 98128	A	19860107	199324 E
CA 1322556	C	19930928	CA 499615	A	19860115	199345 E
			CA 616395	A	19920602	
US 5451667	A	19950919	US 1985814668	A	19851230	199543 E
			US 1989322654	A	19890313	
			US 1992960484	A	19921008	

Priority Applications (no., kind, date): CH 1985161 A 19850115

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
EP 188749	A	DE	31	0	
Regional Designated States,Original: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					
CH 664150	A	DE			
EP 188749	B	EN			
Regional Designated States,Original: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					
US 5149695	A	EN	8	0	Division of application US 1985814668
Division of patent US 4851439					
CA 1310959	C	EN			
IL 77537	A	EN			
IL 98128	A	EN			Division of patent IL 77537
CA 1322556	C	EN			Division of application CA 499615
US 5451667	A	EN	9	0	Division of application US 1985814668
Division of application US 1989322654					
Division of patent US 4851439					
Division of patent US 5149695					

Alerting Abstract EP A

Fumarate derivs. of formula (I) are new where R1 = H, 1-8C alkyl groups
or e.g. Na, Ca, Zn and R2 = satd. or unsatd. 6-24C aliphatic alkyl groups,

posralen 9-yl, retinyl, alpha-tocopheryl (Vit. E), calciferyl, corticosteroid-21-yl or mono-saccharide omega-yl (e.g. glucose-6-yl).

USE/ADVANTAGE - As readily resorbed pharmaceuticals in the form of prodrugs for the treatment of crypto genetic illnesses, psoriasis etc. Also lowers effect of miromycin C and alfatoxin and has anti microbial properties.

Equivalent Alerting Abstract US A

Fumaric acid derivs. of formula (I), where R1 is Et or Ca or Zn cation and R2 is satd. or unsatd. 6-24C alkyl, are new.

New compsns. for treatment of psoriasis contg. (I), where R1 is H, 1-6C alkyl, metallic cation; and R2 is 6-24C alkyl and adjuvant (lactose, microcrystalline cellulose, Na carboxymethylcellulose, etc.), as tablets or hard gelatine capsules or for p.e. admin. adjuvant in Tween 20-80 Span 20-80, N-lauryl sulphate, PVPD or water or Pr myristate, etc. as also for topical admin. For hair and nails adjuvant may be EtAc, MeEt ketone diBu phthalate etc.

USE - Treatment of cryptogenically-caused diseases. Provides means for controlled release of fumaric acid at reqd. target organ by adjusting lipophilic/amphophilic balance without the side effects of heavy doses of fumaric acid directly admin. (8pp)v

Equivalent Alerting Abstract US A

Fumaric acid derivs. (F) of formula $XYOCH(CH_2OZ)_2$ (I), $ZO(CH_2)_n-(CH_2OYX)_2$ (II), $XYOCH(CH_2OZ)(CH_2)YX$ (III) and $X'YO(CH_2)_n-(CH_2OYX')_2$ (IV). In (I)-(IV), n is 1-3; Y is $(C=O)CH=CH-C(=O)OX$; X is H, Me, Et or a metallic cation; Z is opt. unsatd. 6-24C acyl, $-P(=O)(O(-))OCH_2CH_2N(+)(Me)_3$ or H, or OZ is H or 1-8C alkyl (sic); provided that n is not 1 or 2 when X' is not H.

USE/ADVANTAGE - (F) are amphiphilic pro-drugs having surfactant properties. They are readily resorbable and distributable and are converted in a controlled manner within the body to the active fumarate anion. They do not exhibit side effects of prior art and are better tolerated and resorbed. They are used to mitigate or cure cryptogenically caused diseases and have antipsoriatic and antimicrobial activity.

Equivalent Alerting Abstract US A

Fumaric acid derivs. of formula (I) are new. In (I), n is 30-260, and R3 and R4 are each H or 1-3C alkyl, provided that if R4 is H, R3 is not CH3.

Also claimed is prodn. of fumaric acid derivs. of formula $R_1-OCO-CH=CH-COOR_2$ which comprises e.g. condensing fumaric acid directly with R_2OH in a 2:1 molar ratio to form a diester which is then hydrolysed by slow addn. of an equimolar ratio of an ethanolic soln. of an organic base in a solvent comprising ether or THF contg. the diester to form a monoester.

In the formulae, R1 is H, a metallic cation or 1-8C alkyl, and R2 is psoralen-9-yl, retinyl, alpha-tocopheryl, calciferyl, corticosteroid-(21-yl) or monosaccharide(omega-yl).

USE - Used for treating cryptogenically caused diseases and also have antipsoriatic and antimicrobial action.

Original Publication Data by Authority

Original Abstracts:

Fumaric acid derivatives of the formula ##STR1## wherein R1 is a hydrogen atom, a C1 -C8 alkyl group or a metallic cation, and R2 is a saturated or

unsaturated aliphatic C6 -C24 alkyl group, psoralen-9-yl, retinyl, alpha-tocopheryl (vitamin E), calciferyl, corticosteroid-21-yl or monosaccharid-omega-yl; a group of fumaric acid derivatives based on glycerol, alkane diol or polyol molecules; and fumaric acid derivatives of the formula ##STR2## wherein n is an interger from 30 to 260, R3 is a hydrogen atom or a C1 -C3 alkyl group, R4 is one of the R3 groups and n is the number of molecule repetitions, processes for their production and compositions containing same are described. These compounds are useful as drugs for the treatment of cryptogenically-caused diseases and have antisporiatic as well as antimicrobial action.

Fumaric acid derivatives of the formula ##STR1## wherein R1 is a hydrogen atom, a C1 -C8 alkyl group or a metallic cation, and R2 is a saturated or unsaturated aliphatic C6 -C24 alkyl group, psoralen-9-yl, retinyl, alpha-tocopheryl (vitamin E), calciferyl, corticosteroid-21-yl or monosaccharid-omega-yl; a group of fumaric acid derivatives based on glycerol, alkane diol or polyol molecules; and fumaric acid derivatives of the formula ##STR2## wherein n is an integer from to 30 to 260, R3 is a hydrogen atom or a C1 -C3 alkyl group, R4 is one of the R3 groups and n is the number of molecule repetitions, processes for their production and compositions containing same are described. These compounds are useful as drugs for the treatment of cryptogenically-caused diseases and have antisporiatic as well as antimicrobial action.

Fumaric acid derivatives of the formula ##STR1## wherein R1 is a hydrogen atom, a C1 -C8 alkyl group or a metallic cation, and R2 is a saturated or unsaturated aliphatic C6 -C24 alkyl group, psoralen-9-yl, retinyl, alpha-tocopheryl (vitamin E), calciferyl, corticosteroid-21-yl or monosaccharid-omega-yl; a group of fumaric acid derivatives based on glycerol, alkane diol or polyol molecules; and fumaric acid derivatives of the formula ##STR2## wherein n is an integer from to 30 to 260, R3 is a hydrogen atom or a C1 -C3 alkyl group, R4 is one of the R3 groups and n is the number of molecule repetitions, processes for their production and compositions containing same are described. These compounds are useful as drugs for the treatment of cryptogenically-caused diseases and have antisporiatic as well as antimicrobial action. Basic Derwent Week: *198631*